SEDIERENDE WIRKUNGEN DES ANTIDEPRESSIVUMS AMITRIPTYLIN-N-OXID

Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen

Erwin Göb

1976

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof.Dr.J.Kugler), der Kinderpoliklinik (Prof.Dr.H.Spiess) und der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke) der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof.Dr.F.Holle) der Universität München

SEDIERENDE WIRKUNGEN DES ANTIDEPRESSIVUMS AMITRIPTYLIN-N-OXID

Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erwin Göb
aus Würzburg

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

I. Berichterstatter:	Prof. Dr. Kugler
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 7. 1976

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

meiner lieben Tochter

Katja - Vanessa

Inhalt

Einleitung

Die Substanz

I Problem

II Methode und Material

1 Versuchsplan

2 Versuchspersonen

3 Versuchsablauf

4 Ableitungstechnik

5 Nomenklatur der Elektroenzephalographie

6 Auswertung

III Resultate

1 EEG

a Vigilanz

b Graphoelemente

2 Okulogramm

a Rasche Augenbewegungen (RAB)

b Langsame Augenbewegungen (LAB)

3 Puls

4 Atmung

5 Blutdruck

6 Neurologisch-vegetative Untersuchung

7 Körpergewicht

8 Subjektive Angaben

IV Diskussion

V Zusammenfassung

VI Literaturangaben

Anhang

Inhalt:

Einleitung

Die Zahl der Toten durch Selbstmord beträgt in der Bundesrepublik mehr als die Hälfte der Verkehrstoten und mindestens ein Viertel der Selbstmörder sind Personen mit depressiven Psychosen (7).
Die Behandlung der Depressionen mit Antidepressiva spielt im Rahmen der psychopharmakologischen Therapie eine besondere Rolle.
Nur bei Versagen der Therapie mit Psychopharmaka oder in besonders gelagerten Fällen kommen andere Methoden wie Elektrokrampfbehandlung, Insulinkur und Schlafentzugstherapie als somatische Behandlungsmethoden zum Einsatz (26).
Da beim depressiven Syndrom jeweils unterschiedliche Symptome wie depressive Verstimmung, psychomotorische Hemmung oder ängstliche Agitiertheit im Vordergrund stehen (22), wurden - seit 1957 mit Erfolg (16) - verschiedene pharmakotherapeutische Ansätze gesucht.
Die große Zahl der schon auf dem Markt befindlichen Antidepressiva kann man im Wesentlichen einer der folgenden Gruppen zuweisen (7, 17, 18):

1. MAO-Hemmer
Sie sind vorwiegend hemmungslösende Antidepressive (Thymeretika).
2. "Trizyklische Antidepressiva"
Sie sind vorwiegend stimmungsaufhellende Antidepressiva (Thymoleptika).
3. Schwach potente Neuroleptika und Tranquilizer
Sie sind vorwiegend psychomotorisch- und angstdämpfend.

Doch sind die Übergänge in den einzelnen Gruppen fließend. Die meisten Medikamente haben mehrere Wirkungskomponenten.

Mit Amitriptylin-N-Oxid steht ein weiteres Präparat aus der Reihe der trizyklischen Antidepressiva zur Verfügung.
Nach bisher durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen (GREFF,K.: persönliche Mitteilung) ergeben sich folgende Hinweise:
1. Im Tetrabenazin-Test wurde nachgewiesen, daß Amitriptylin-N-Oxid bei gleicher Dosierung stärker wirksam ist als Amitriptylin (Mit Tetrabenazin, das zu einer Entleerung der Speicher der biogenen Amine führt (28), kann man "experimentelle Depressionen" erzeugen).

2. Die zentral dämpfende Wirkung des Amitriptylin-N-Oxid ist vermutlich geringer als die des Amitriptylin.
3. Nach Gabe von Amitriptylin-N-Oxid sind die anticholinergischen Nebenwirkungen geringer als nach Amitriptylin.
An möglichen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva wurden bisher beschrieben: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Hyperhidrosis, Tremor, Schwindelzustände, Parästhesien, Erbrechen, allergische Hautreaktionen u. Krampfanfälle (7, 10, 25).
4. Vor allem soll die kardiotoxische Wirkung, wie Untersuchungen an der Katze zeigen, gering sein.
Latente Herzinsuffizienz bzw. Reizleitungsstörungen müssen als relative Kontraindikation gegen trizyklische Antidepressiva angesehen werden. Von mehreren Medikamenten konnte am Meerschweinchen eine Verminderung der Schlagkraft des Herzens nachgewiesen werden (7).

Amitriptylin-N-Oxid wurde in klinischen Untersuchungen bisher an 500 Patienten eingesetzt. Als Indikation zur Behandlung wählte man depressive Verstimmungen, ängstlich agitierte Depressionen aber auch Angst- und Unruhezustände.
Die Behandlungsergebnisse bestätigten teilweise die aus den Tierexperimenten gezogenen Vermutungen. Es zeigte sich eine große therapeutische Breite (die verwendeten Dosen lagen zwischen 30 und 220 mg). Der antidepressive Effekt wurde nach 7-14 Tagen deutlich, falls eine Schwellendosis von 40 mg überschritten wurde.

Die Substanz:
Amitriptylin-N-Oxid gehört zu den Dibenzocycloheptadien-Derivaten und ist chemisch:
5-Gamma,Gamma-Dimethylaminopropyliden-5H,dibenzo-[a,d] -[1,4] cycloheptadien-N-oxid.
Amitriptylin-N-Oxid enthält ein Sauerstoffatom in semipolarer Bindung zum Stickstoffatom. Es ist eine weiße kristalline Substanz, die gering wasserlöslich ist und einen sehr bitteren Geschmack hat.
Amitriptylin-N-Oxid wurde in Tabletten zu je 20 mg geprüft.

I. Problem

Es sollte gezeigt werden, wo Amitriptylin-N-Oxid bezüglich seines sedativen Effektes in Abhängigkeit von der Dosis in der Reihe der trizyklischen Antidepressiva einzuordnen ist (Tab. 1). Die Beantwortung dieser Frage ist für die Klinik von Interesse. Bei der stationären Behandlung schwerer, vor allem agitierter Depressionen wird neben der antidepressiven auch eine sedierende Wirkung vom eingesetzten Medikament gewünscht, da oft mit Einsetzen der antidepressiven Wirkung nach 7-14 Tagen die Suicidgefahr durch hemmungs- und angstlösende Komponenten zunächst einmal größer wird (7). Für diese Behandlungsphase werden häufig zusätzlich wegen des zentraldämpfenden Effektes schwach potente Neuroleptika verordnet (22).
Bei der ambulanten Behandlung leichterer Depressionen muß ein stärker sedierender Effekt zur Erhaltung der Arbeits- und Verkehrsfähigkeit hingegen vermieden werden.

Die bewährteste Methode zum Erkennen und Messen der sedierenden Komponente eines Medikaments stellen die Vigilanz- und Schlaftiefenbestimmung durch das Elektroenzephalogramm dar (11, 13, 14, 20). Unter "sedativ" versteht man die Dämpfung von psychischen, motorischen und vegetativen Funktionen, die durch einen direkten Einfluß auf das cerebrospinale System zustande kommt und damit im EEG nachweisbar wird. Mögliche "tranquillisierende", d.h. angst- und spannungslösende, Komponenten eines Präparates können im EEG dagegen nicht nachgewiesen werden (29).

Tab.: 1

Aus: H.J. Haase

Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten

Trizyklische Antidepressiva

Desipramin	Pertofran	25-150mg
Nortriptylin	Acetexa Aventyl Nortrilen	30-150mg
Protriptylin	Maximed	
Noxiptylin	Agedal	25- 75 max. 100mg
Imipramin	Tofranil	30-300mg
Dimethacrin	Istonil	40-300mg
Clomipramin	Anafranil	20-150mg
Dibenzepin	Noveril	120-480mg
Melitracen	Trausabun	50-225mg
Amitriptylin	Laroxyl Tryptizol Saroten Saroten retard	30-200mg
Amitriptylin + Chlordiazepoxyd	Limbatril	
Trimipramin	Surmontil Stangyl	30-300mg
Doxepin	Aponal	5-300mg
Doxepin	Sinquan	30-300mg

Zunahme des dämpfenden Effektes ⟶

II. Methode und Material

1 Versuchsplan:

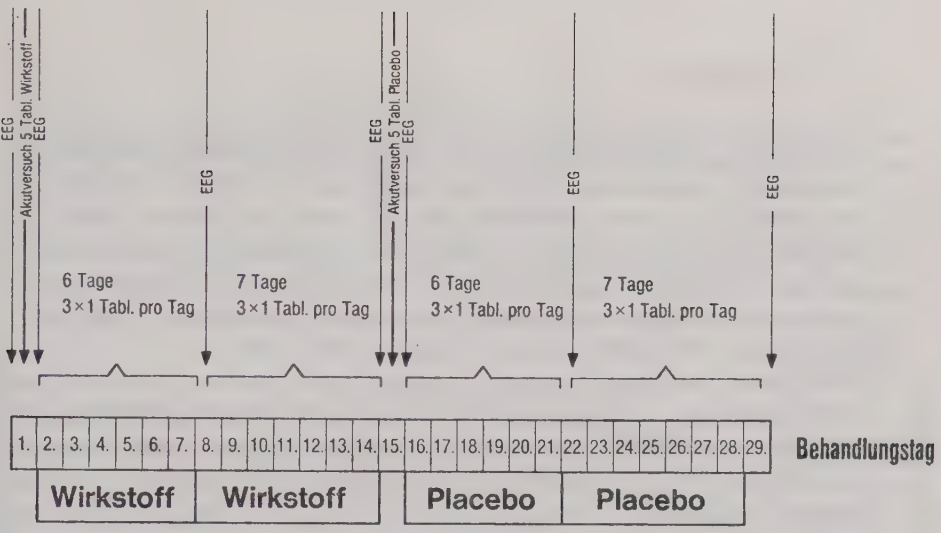
Die Durchführung der klinischen Untersuchung zur Prüfung von Amitriptylin-N-Oxid auf seinen sedativen Effekt in Abhängigkeit von der verwendeten Substanzmenge gegenüber Placebo erforderte einen Plan, in dem man sich aus praktischen und theoretischen Überlegungen auf 2 Dosen der Wirksubstanz festlegte.
Für einen chronischen Versuch wählte man eine Dosis, die mit 60mg knapp über der antidepressiven Schwelle liegt (40mg); für einen Akutversuch eine Dosis von 100mg, die im ausgeprägt antidepressiven Bereich liegt.
Da die Studie als randomisierter, gekreuzter Doppelblindversuch vorgesehen war, wurden die Probanden in zwei Gruppen (A und B) aufgeteilt:
Gruppe A erhielt erst den Wirkstoff (DANO) und dann Placebo
Gruppe B erhielt erst Placebo und dann den Wirkstoff (DANO) (Abb. 1).
Der Verteilungsschlüssel der Gruppenbildung wurde erst nach Abschluß der Befunderhebung bekanntgegeben (Tab. 2).

2 Die Versuchspersonen:

Für die Untersuchung standen 10 männliche Vp. im Alter von 24 bis 29 Jahren und 10 weibliche Vp. zwischen 21 und 40 Jahren zur Verfügung. Das mittlere Alter betrug 26,8 $\pm$ 0,9 Jahre (Standardabweichung des Mittelwertes).
Für die Bereitschaft am Experiment teilzunehmen, erhielten die Probanden eine finanzielle Entschädigung.
Vor der ersten Tabletteneinnahme wurden sie darauf hingewiesen, daß eventuell eine Alkoholunverträglichkeit und Verminderung der Fahrtüchtigkeit auftreten könne.

Tab. 2: Alter, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit der Probanden

männlich				weiblich			
Vp	1	25a	(A)	Vp	7	29a	(B)
Vp	2	26a	(B)	Vp	8	21a	(A)
Vp	3	29a	(B)	Vp	12	24a	(B)
Vp	4	25a	(A)	Vp	14	35a	(A)
Vp	5	26a	(B)	Vp	15	25a	(A)
Vp	6	27a	(A)	Vp	16	24a	(B)
Vp	9	25a	(B)	Vp	17	25a	(A)
Vp	10	24a	(A)	Vp	18	24a	(B)
Vp	11	26a	(B)	Vp	19	27a	(B)
Vp	13	27a	(A)	Vp	20	40a	(A)



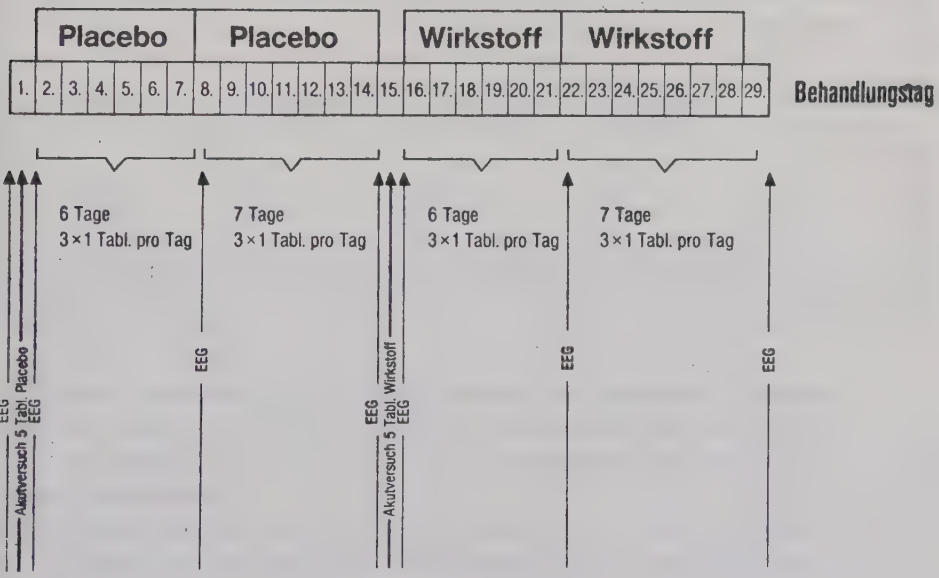


Abb. 1 Versuchsplan
Darstellung der Verteilung von Wirkstoff und Placebo

3 Versuchsablauf:

Die Untersuchungen wurden mit wenigen Ausnahmen in der Zeit von 12 - 16 Uhr im EEG-Labor der Kinder-Poliklinik der Universität München durchgeführt. Die Testpersonen lagen in Straßenkleidern auf einer Liege neben dem EEG-Gerät im halb verdunkelten Raum. Man bemühte sich, die EEG-Aufzeichnung verfälschende Stör- bzw. Weckreize möglichst auszuschalten. Soweit sie in Ausnahmefällen doch nicht zu verhindern waren, wurde das im Protokoll festgehalten und bei der späteren Auswertung berücksichtigt.
Die Proben (Amitriptylin-N-Oxid und Placebo) hatten gleiches Aussehen und waren auch vom Geschmack her nicht zu unterscheiden, so daß auch der Prüfer, der selbst am Versuch teilnahm (Versuchsperson 6), nicht erraten konnte, welche Charge den Wirkstoff, welche Placebo enthielt.
Von jeder der 20 Versuchspersonen wurden in der Zeit von 4 Wochen insgesamt 7 EEG von 20 Minuten Dauer abgeleitet.
Abb. 2 zeigt die zeitliche Anordnung der EEG-Ableitungen und zusätzlichen Untersuchungen.

Abb. 2: Der Versuchsablauf

	Datum	Uhr	Datum	Uhr	Datum	Uhr	Datum	Uhr	Datum	Uhr
Mo										
Di										
Mi	11.9.74	16.00	18.9.74	16.00	25.9.74	11.30	2.10.74	15.30	9.10.74	15.00
Do										
Fr										

	1. Wo	2 Wo	3. Wo	4. Wo	Abschluß-Untersuchg
	D	D	P	P	
	Reihenfolge:	Reihenfolge:	Reihenfolge:	Reihenfolge:	Reihenfolge:
1. Tag	EEG 1 (20 min) Neurol Test 1	8. Tag	16. Tag EEG 4 (20 min) Neurol. Test 4	22. Tag	29 Tag
	Akuter Versuch Einzeldosis 5 Tabl.		Akuter Versuch Einzeldosis 5 Tabl.		
	2 Stunden-Intervall		2 Stunden-Intervall		
	EEG 2 (20 min) Neurol Test 2	EEG 3 (20 min) Neurol. Test 3	EEG 5 (20 min) Neurol. Test 5	EEG 6 (20 min) Neurol. Test 6	EEG 7 (20 min) Neurol. Test 7
	Mitgabe Tabl. für 2.-7. Behandlungstag (3x1 pro die)	Mitgabe Tabl. für 8.-14. Behandlungstag (3x1 pro die)	Mitgabe Tabl. für 16.-21. Behandlungstag (3x1 pro die)	Mitgabe Tabl. für 22.-28. Behandlungstag (3x1 pro die)	— (BEHANDLUNGSENDE)

klinischen Experimentes das Körpergewicht der Probanden bestimmt. Außerdem wurde ein Fragebogen geführt, der Aufschluß geben sollte über das subjektive Befinden der Versuchspersonen während der Tabletteneinnahme.

Abb. 3 zeigt den ausgefüllten Erhebungsbogen der Versuchsperson 20 als Beispiel für den Gang der durchgeführten, neurologischen Untersuchungen.

	EEG 1	EEG 2	EEG 3	EEG 4	EEG 5	EEG 6	EEG 7
Datum:	11 IX 74	11.9.74	18.9.74	25.9.74	25.9.74	2.10.74	19.10.7
Uhrzeit:	13⁸⁰	16⁰⁰	16⁰⁰	9⁰⁰	1145	16⁰⁰	15³⁰
	Bewertung der Ausprägungsgrade •						
1. Finger-Finger-Versuch (FFV)	1	0	1	1	2	1	2
2. Finger-Nasen-Versuch (FNV)	0	0	0	0	0	0	1
3. Romberg	0	1	1	0	0	1	0
4. Blindgang (BG)	1	1	1	0	0	0	0
5. Seiltänzerblindgang (SBG)	2	2	1	2	1	1	1
6. Dermographismus (DG)	0	0	0	1	1	1	0
7. Schweiß	1	1	0	0	0	0	0
8. Tremor, feinschlägig (Tf)	0	0	0	1	1	0	0
9. Tremor, grobschlägig (Tg)	0	0	0	0	0	0	0
10. Blutdruck, syst./diast. (liegend)	100/75	105/80	105/85	110/70	105/75	120/80	105/7
11. Pulsfrequenz/min. (liegend)	72	76	72	69	66	62	72

• Bewertung der Ausprägungsgrade

Grad	FFV, FNV	Romberg	BG, SBG	DG	Schweiß, Tf, Tg
0	normal, zielgerichtet	normal	normaler Gang	normal	nicht vorhanden
1	schwach gestört	schwaches Schwanken	schwache Abweichung	leicht verstärkt	vorhanden
2	stark gestört	starkes Schw., Fallneigung	starke Abweichung	starke Ausprägung	

Abb. 3: Erhebungsbogen der neurologisch-vegetativen Prüfung (VP 20)

4 Ableitungstechnik:

Das EEG wurde mit dem 12-Kanalgerät NEUROSCRIPT EC 97 der Firma Hellige aufgezeichnet. Die Ableitung auf 8 Kanälen erfolgte bipolar in zwei paramedianen Längsreihen. Die Elektroden lagen in gleichen Abständen voneinander frontal, praezentral, zentral, parietal und okzipital. Auf den restlichen 4 Kanälen wurden Okulogramm (OG), EKG und die Atemfrequenz festgehalten. Das Okulogramm zur Messung der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurde aufgezeichnet mittels Klebeelektroden, die beidseits am äußeren Augenwinkel befestigt waren. Aus der ersten Ableitung des EKG (rechter Arm - linker Arm) wurde die Herzfrequenz bestimmt. Die Atemfrequenz wurde über einen Thermistor registriert.
Zu Beginn und bei Abschluß der Aufzeichnung von 20 Minuten Dauer wurde durch kurzzeitiges Öffnen und Schließen der Augen die visuelle Blockadereaktion geprüft.
Nach dem Ende der EEG-Aufzeichnung wurden der Blutdruck gemessen und die klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt (Abb.3).

5 Nomenklatur der Elektroenzephalographie:

Elektroenzephalographie ist die Ableitung und Registrierung der Potentialschwankungen, die bei der bioelektrischen Tätigkeit des Gehirns entstehen. Der Ursprung dieser Potentiale ist noch nicht genau geklärt (21, 6).
Abb. 4 zeigt Ausschnitte aus verschiedenen Schlafstadien, die durch charakteristische Kurvenverläufe und bestimmte Wellenformen voneinander differenziert werden können.
In Tab. 3 sind die wichtigsten bei der EEG-Beschreibung gebräuchlichen Symbole, nach KUGLER (11, 12) verändert, beschrieben.

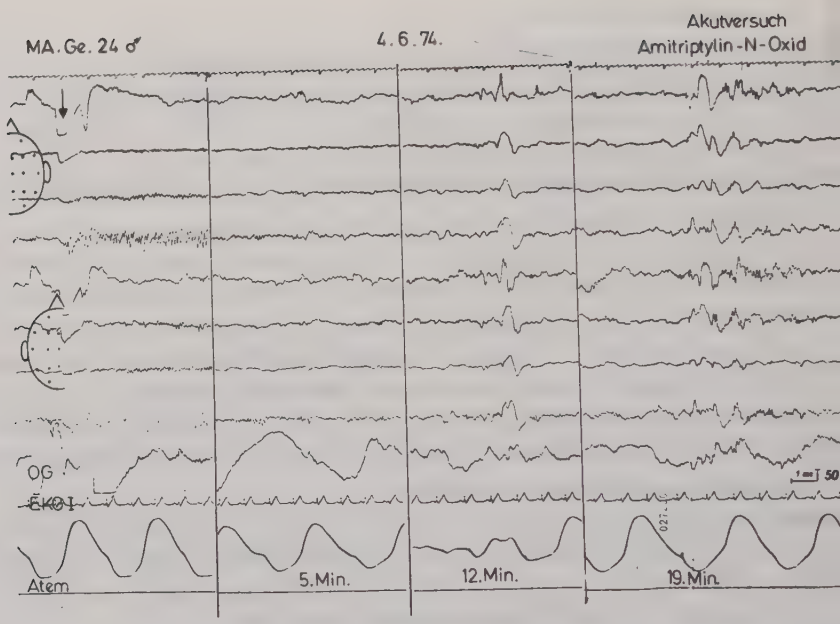


Abb. 4: Schlafstadien einer gesunden Versuchsperson nach Einnahme von 100mg Amitriptylin-N-Oxid.

Links: normales Ausgangsverhalten, im EEG mittelhohe α-Tätigkeit mit visueller Blockadereaktion; im Okulogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, im EKG Sinusrhythmus, regelmäßige Atmung (ATEM).

Anschließend in der 5. Minute: Stadium I(B_o) mit niedriger, gemischter rascher und langsamer EEG-Tätigkeit, langsamen Bulbusbewegungen, flacherer Atmung.

Weiterhin in der 12. Minute: Stadium II (B_2) mit langsamerer EEG-Tätigkeit, isoliertem K-Komplex, langsamerer Herzfrequenz, wechselnder Atmung.

Rechts: in der 19. Minute Stadium III (C_1) mit K-Komplex, Sigma-Tätigkeit, relativ langsamer Herzfrequenz und Atmung.

Tab. 3: Nomenklatur der Elektroenzephalographie

Alpha-Rhythmus: Rhythmische Tätigkeit mit einer Frequenz von 8-13/sec mit größten Amplituden über den hinteren Schädelregionen bei geschlossenen Augen; bei Aufmerksamkeitszunahme sowie bei Öffnen der Augen vermindert.

Beta-Rhythmus: Rhythmische Tätigkeit mit einer Frequenz über 13/sec. Alle psychosensoriellen (optische, akustische, taktile, propriozeptive) Reize führen zu diesem Rhythmus als Ausdruck der Aufmerksamkeitszuwendung z.B. bei Augenöffnen, Faustschluß, Anruf, Kopfrechnen.

Delta-Tätigkeit: Tätigkeit mit einer Frequenz von weniger als 4/sec. Sie tritt im mittleren D und tiefen E Schlaf an der ganzen Konvexität auf.

Theta-Tätigkeit: Tätigkeit mit einer Frequenz von 4 bis unter 8/sec. Sie tritt vor allem im Stadium der Schläfrigkeit B und des leichten Schlafes C auf.

Vertex-Welle: Steile Welle, hauptsächlich negativ, Amplitudenmaximum über dem Vertex, oft bei Weckreizen im Stadium der Schläfrigkeit B auftretend.

K-Komplex: Ein Komplex aus einer langsamen oder steilen Welle und Sigma-Rhythmen, mit größter Amplitude vor der Vertexregion, im Schlaf C und D als Antwort auf psychosensorielle Reize auftretend.

Lambda-Wellen: Steile, oft diphasische Welle in okzipitalen Bereichen bei offenen Augen. Ihre steile Anfangsphase ist nach positiv gerichtet.

Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen): Sie ähneln in der Form den Lambda-Wellen des Wachzustandes; doch ist ihre Form variabler. Sie treten vor allem im Stadium B des Schlafes auf. Sie sind di- oder triphasisch, meist in Serien und haben größere Amplituden als die Lambda-Wellen (15).

Sigma-Rhythmus: Spindelige Serie von ungefähr 14/sec, gewöhnlich diffus, mit Amplitudenmaximum vor der Vertexregion, tritt im Stadium C auf.

Langsame Augenbewegungen (LAB): Träge, mehrere Sekunden dauernde

Augenbewegungen, die man bei Schläfrigkeit durch die geschlossenen Augenlider beobachten kann. Sie nehmen bei Ermüdung von A_1 nach A_2 ab (1).

Rasche Augenbewegungen (RAB): Nystagmusähnliche Augenbewegungen im Wachzustand, die mit dem Okulogramm registriert werden. Im Schlafzustand haben sie eine besondere Beziehung zu den Träumen. Erst mit ihnen kann man die Traumstadien mit flacher, rascher Tätigkeit im EEG von den Ermüdungs- und Einschlafstadien A_1 - B_2 unterscheiden (8).

6 Auswertung:

Aus den zur Verfügung stehenden EEG-Kurven wurde visuell in 40-Sekunden Intervallen von einem erfahrenen Arzt das Schlafstadium nach dem Schema von LOOMIS (19) - modifiziert nach KUGLER (11) - bestimmt. Dieses Schema berücksichtigt Arbeiten von DEMENT und KLEITMANN (5), ROTH (24) und GIBBS.

RECHTSCHAFFEN	DEMENT UND KLEITMANN	LOOMIS	ROTH	GIBBS	VERHALTEN	KUGLER	EEG - MUSTER: FÜHRENDES KENNZEICHEN	EEG - MUSTER: REAKTION
W					Wachheit	A_0	α okz., Normvariante	Vis.Blockade-Reaktion (VBR)
NON-REM 1	I	A	1	very slight sleep	verringerte Vigilanz	A_1 A_2	α-Diffusion α niedrig, spärlich langsam, ϑ niedrig	VBR verringert VBR paradox
		B	2a 2b 2c		Schläfrigkeit	B_0 B_1 B_2	ϑ niedrig, α vereinzelt ϑ niedrig - mittelhoch ϑ mittelhoch, ϑ spärl.	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.
2	II	C	3	light sleep	Leichter Schlaf	C_0 C_1 C_2	ϑ hoch 30% d.Zeit, σ ϑ hoch 50% d.Zeit, σ ϑ hoch, langs., kontin.	K-Komplexe
3	III	D	4	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D_0 D_1 D_2	δ bis 30% d.Zeit δ bis 50% d.Zeit δ bis 80% d.Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivation
4	IV	E	5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E_0 E_1 E_2	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr hoch u.langsam	keine
						F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
REM	V REM		0	early morn. sleep	Rasche Augenbewegungen	B/REM	niedrig, rasch, A_1-B_2 mit Augenbewegungen	z.T.keine (B) z.T.Vertex-Wellen

Abb. 5: Vergleichende Übersicht der Schlafstadien nach LOOMIS - modifiziert von KUGLER (aus: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis)

Zur weiteren Verrechnung wurden aus den Vigilanzuntersuchungen die einzelnen Stadien des EEG in Rangklassen übertragen und mit Zahlenwerten gleichgesetzt (A_o = o; A_1 = 1 usw.).
Anschließend wurden für Vigilanz, RAB und LAB anhand einer Intervallskala der Median, durchschnittliche Abweichung vom Median, Minimum und Maximum bestimmt.
Zum Prüfen auf etwaige signifikante Unterschiede wurde der verteilungsunabhängige Vorzeichen-Rang Test nach WILCOXON (3, 30) angewendet.
Für die Puls- und Atemfrequenz und die Grapho-Elemente wurden arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes bestimmt.

Für die Elementarbefunde der neurologischen Untersuchung wurden die Mittelwerte berechnet.
Für die Körpergewichtsmessung errechnete man Mittelwert, mittlere Gewichtszunahme, Standardabweichung des Mittelwertes und führte den t-Test für abhängige Stichproben zur Signifikanzberechnung durch.(**)

(**) Die Signifikanzberechnungen wurden von der Firma A.Nattermann & CIE durchgeführt.

Die führenden Kennzeichen der einzelnen Schlafstadien wurden durch Abb. 5 verdeutlicht.
Die durchlaufenen Schlafstadien der abgeleiteten EEG wurden in graphischen Darstellungen - den sogenannten "Vigilo-Somno-Grammen" - festgehalten.
Diese zeigen auch die Häufigkeit der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen, die über eine Indexskala von 0 bis 10 (0 soll heißen nicht vorhanden, 10 - über den ganzen Zeitraum vorhanden -, entsprechend die Zwischenwerte) veranschaulicht wurden.
Von den Graphoelementen wurden die Anzahl von Sigma-Spindeln (σ), Rho-Serien (ϱ) und Theta-Wellen Gruppen ebenfalls in Index-Werten bestimmt; Vertexwellen (V) und K-Komplexe (K) im 40-Sekundenintervall ausgezählt und als Histiogramm dargestellt. Atem- und Herzfrequenz wurden in einminütigen Intervallen bestimmt.

Einige Vigilo-Somno-Gramme werden in den Abb. 6, 7, 8 herausgestellt und näher erläutert; die übrigen, weniger beispielhaften, befinden sich im Textanhang.

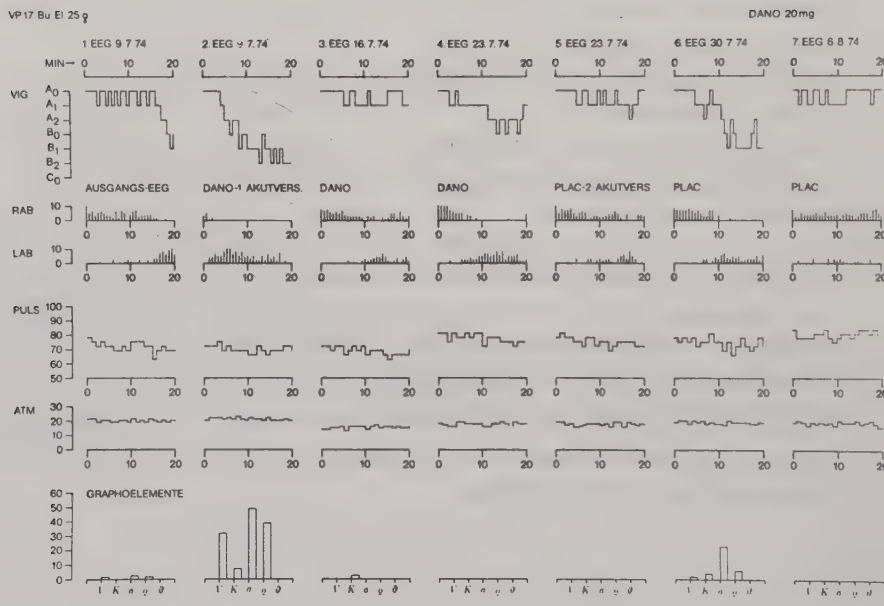


Abb. 6:
Das Vigilo-Somno-Gramm der Versuchsperson 17 zeigt einen regulären Verlauf. Im Amitriptylin-N-Oxid-Akutversuch (DANO) wurde das tiefste Schläfrigkeitsstadium B_2 nach etwa 12 Minuten erreicht, während in allen anderen Ableitungen maximal Stadium B_1, insgesamt aber nur für einige Minuten auftrat. Dementsprechend verschwanden im Amitriptylin-N-Oxid-Akutversuch früh die raschen Augenbewegungen, die langsamen Augenbewegungen waren entsprechend den tieferen Schläfrigkeitsstadien weit häufiger als in den anderen Ableitungen. Die relativ vielen Graphoelemente im Dano-Akutversuch unterstrichen dieses Ergebnis. Puls- und Atemfrequenz insgesamt unauffällig.

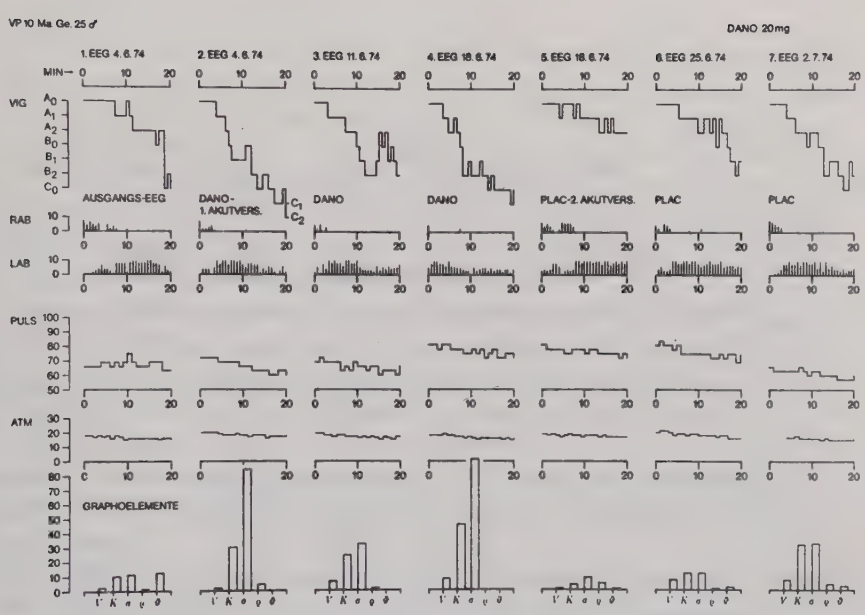


Abb. 7:
Von Versuchsperson 10 wurde im Dano-Akutversuch das tiefste Schäfrigkeitsstadium C_2 aller Versuchspersonen erreicht, das schon an der Grenze zu mitteltiefen Schlafstadien steht. Insofern war das Vigilo-Somno-Gramm auffallend, insgesamt aber charakteristisch und im Einklang mit den später folgenden Mittelwertsergebnissen.

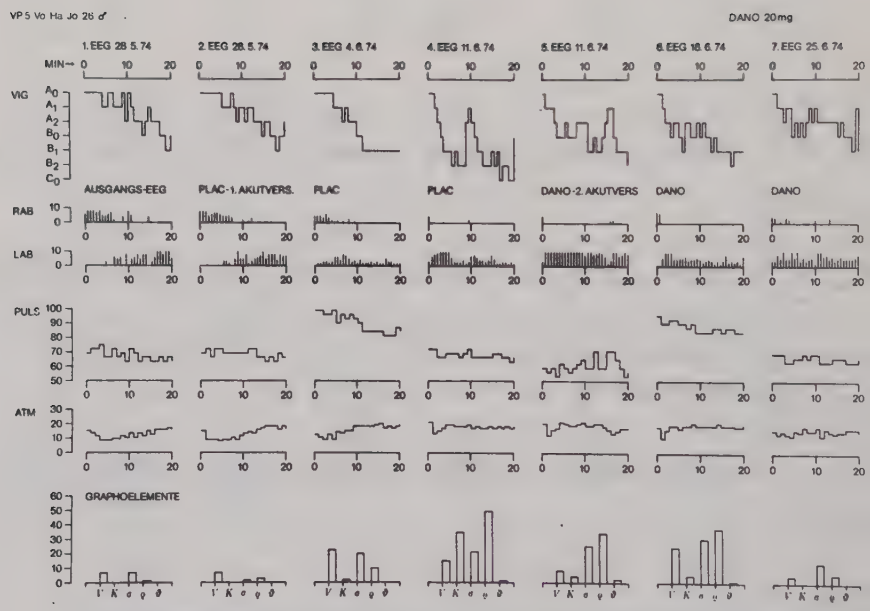


Abb. 8:
Die Abbildung zeigt einen aregulären Verlauf bei Versuchsperson 5. Im Placebo-Versuch (2. Woche) erfolgte das Einschlafen schneller und "tiefer" als im Dano-Akutversuch.
Entsprechend waren die Graphoelemente der tieferen Schlafstadien im Placebo-Versuch häufiger als im Dano-Akutversuch.
Die Herzfrequenz zeigte in den verschiedenen Ableitungen eine breite, uncharakteristische Streuung.

III Resultate

1 Elektroenzephalogramm

a Vigilanz

Vergleicht man die Vigilanz im Placebo-Akutversuch und Dano-Akutversuch mit der des Ausgangs-EEG (Abb.10), so ist das abweichende Verhalten des Placebo-Akutversuches als zufällig zu werten ($p > 0,05$), während im Dano-Akutversuch die Vigilanz eindeutig in leichte Schlafstadien absinkt. Aus der Abb. 10, die unter anderem den zeitlichen Verlauf der gefundenen Irrtumswahrscheinlichkeiten darstellt, ist zu entnehmen, daß diese Aussage mit hoher statistischer Sicherheit gemacht werden kann ($p < 0,01$).
Die Darstellung der mittleren Schlaftiefe (Abb. 9) zeigt, daß die Probanden während des Placebo-Akutversuches den größten Teil der Ableitungszeit "wach" waren, während sie im Dano-Akutversuch eine verringerte Vigilanz mit Übergang zu leichter Schläfrigkeit aufwiesen.
Dieses Untersuchungsergebnis läßt schließen, daß Amitriptylin-N-Oxid in einer Dosis von 100mg eine im EEG nachweisbare Sedierung verursacht.
Unterstützt wird die Aussage durch alle anderen gemessenen Parameter. Siehe Abb.11 mit den Indexmittelwerten.
Für den Vergleich des Ausgangsverhaltens mit Placebo "chronisch" und des Ausgangsverhaltens mit Dano "chronisch" fanden sich zwar vereinzelt Signifikanzunterschiede, die sich aber im Zeitverlauf nicht ausprägten und damit "zufallsbedingt" waren. Damit hat Amitriptylin-N-Oxid, eingenommen in einer Dosis von 60 mg/die über einen Zeitraum von 2 Wochen, keinen im Elektroenzephalogramm nachweisbaren, sedativen Effekt. Die Abb. 9 zeigt nur geringgradige Unterschiede.

b. Grapho-Elemente

Mit Ausnahme der signifikanten Verringerung der Vertex-Wellen im Placebo-Akutversuch (Abb. 12) bestätigten die errechneten Signifikanzen das bei der Vigilanz gefundene Ergebnis.
Nach Dano waren im Akutversuch die Vertex-Wellen und K-Komplexe gering ($0,05 > p \geq 0,01$), σ-Spindeln und ϱ-Wellen hoch signifikant

($0{,}01 > p \geq 0{,}001$) zahlreicher. Die ϑ-Gruppen zeigten keine besonderen Unterschiede.
Diese Grapho-Elemente als Charakteristika der Schlafstadien B und C bestätigen deren gehäuftes Auftreten bei der Dosis von 100 mg Amitriptylin-N-Oxid.
Bei der geringeren, "chronischen" Dosis von 60 mg ließen sich dagegen nur zufallsbedingte Unterschiede beobachten.

2 Okulogramm

a Rasche Augenbewegungen (RAB)

Nur im Dano-Akutversuch waren die raschen Augenbewegungen (RAB) signifikant vermindert, was für schnelleres Nachlassen der Aufmerksamkeitsspannung spricht (Abb. 10 und 11).

b Langsame Augenbewegungen (LAB)

Die langsamen Augenbewegungen, mit ihren größten Häufigkeiten in den B_1- und B_2 Stadien, waren nur im Dano-Akutversuch signifikant erhöht (Abb. 10, 11).

3 Puls

Den errechneten Mittelwerten zufolge ergaben sich nur vernachlässigenswert geringe Unterschiede (Abb. 11).

4 Atmung

Die Veränderung der Atemfrequenz war insgesamt minimal (Abb. 11).

5 Blutdruck

Der Blutdruck wurde weder durch Dano noch durch Placebo wesentlich verändert (Tab. 4).

6 Neurologische Elementarbefunde

Aus Tab. 4 kann geschlossen werden, daß Dano in den verwendeten Dosen keine neurologischen oder vegetativen Nebenwirkungen zeigt.

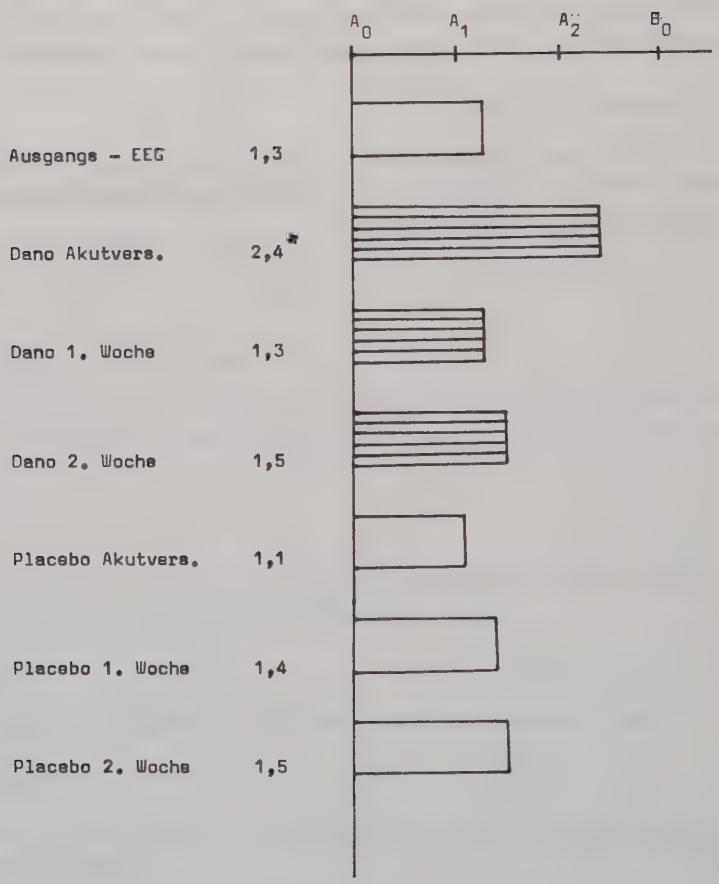
7 Körpergewicht

Über den Gesamtzeitraum von 7 Wochen fand sich eine Gewichtszunahme von 0,69 $\pm$ 0,19 (0,2 bis 2,4) kg, die sich nach dem t-Test für abhängige Stichproben als signifikant ($p < 0{,}002$) erwies. Eine Zuordnung zu Placebo oder Dano war nicht möglich, da keine Gewichtskontrolle während der Behandlung vorgenommen wurde (Tab. 5).

8 Subjektive Angaben

Die subjektiven Angaben (Tab. 6) zeigten keine einheitliche Tendenz. Verstärkter Appetit und Müdigkeit bestanden für den ganzen Zeitraum der Tabletteneinnahme.

Abb. 9: Mittlere Schlaftiefe
(mittlerer Vigilanz-Index)



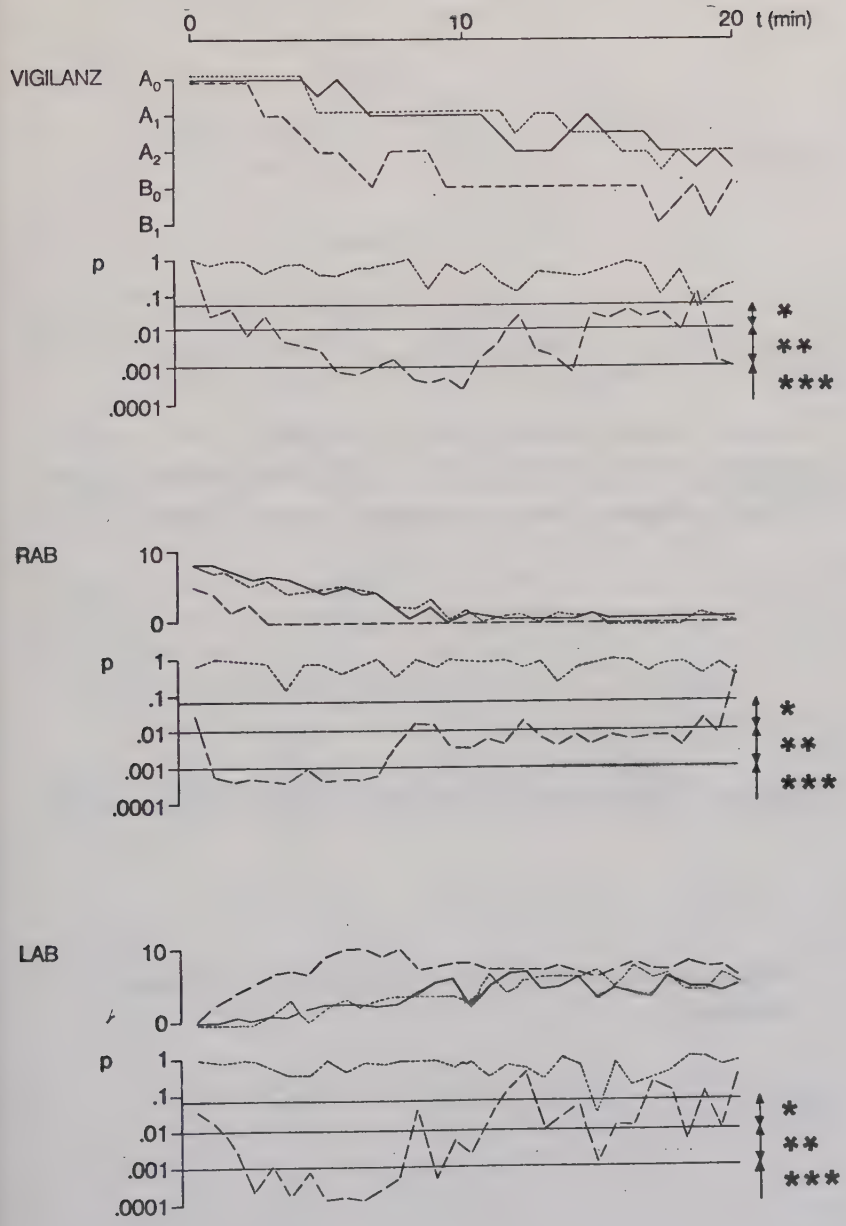


Abb.10: Mediane und zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Vigilo-Somnogramme des Ausgangsverhaltens und der Akutversuche mit Placebo und Verum

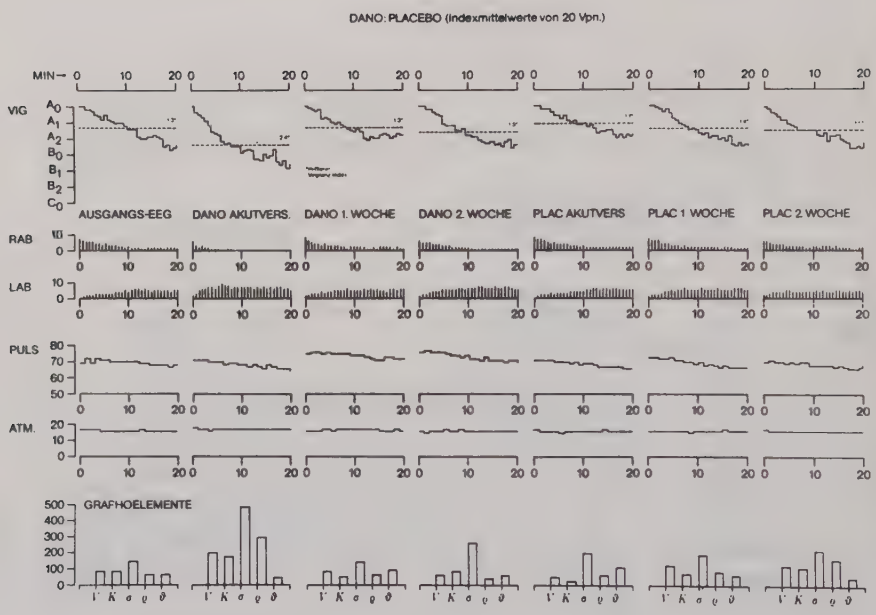


Abb. 11: Mediane bzw. arithmetische Mittelwerte der erfaßten Parameter

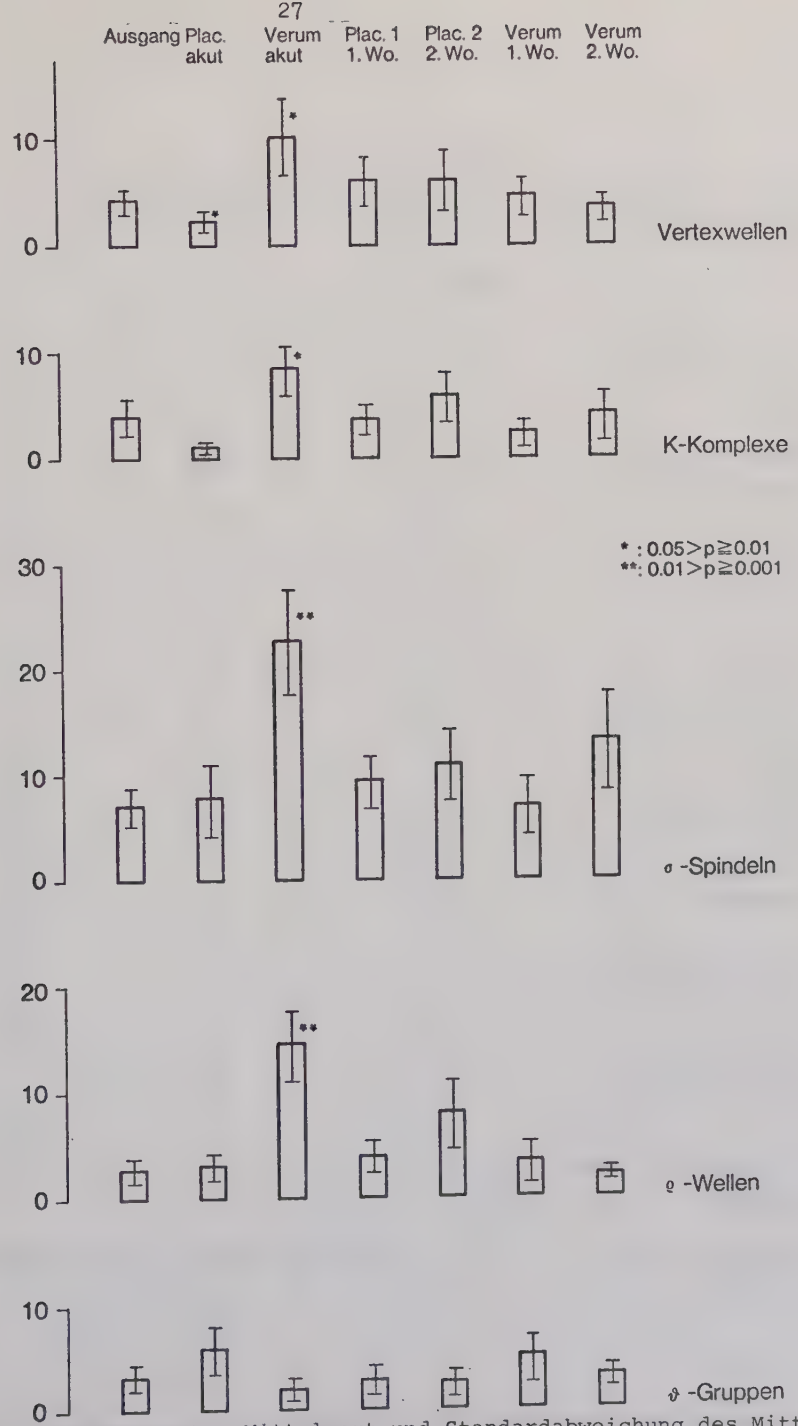


Abb.12: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der Graphoelemente zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

Tab. 4: Mittelwerte der neurologisch-vegetativen Untersuchungen:

	Ausgang	DANO			PLACEBO		
		akut	1.Woche	2.Woche	akut	1.Woche	2.Wo
Finger-Finger Versuch (FFV)	0,6	0,65	0,8 0,77	0,85	0,85	0,8 0,78	0,7
Finger-Nasen Versuch (FNV)	0,2	0,05	0,1 0,05	0,0	0,15	0,1 0,1	0,0
Romberg	0,3	0,45	0,3 0,4	0,45	0,45	0,55 0,47	0,4
Blindgang (BG)	0,1	0,1	0,1 0,083	0,05	0,1	0,1 0,1	0,1
Seiltänzerblindgang (SBG)	0,55	0,65	0,65 0,72	0,85	0,65	0,75 0,73	0,8
Dermographismus (DG)	0,55	0,8	0,9 0,9	1,0	0,7	0,05 0,85	0,9
Schweiß	0,55	0,5	0,55 0,52	0,5	0,55	0,6 0,57	0,6
Tremor, feinschlägig (Tf)	0,35	0,25	0,55 0,45	0,55	0,45	0,5 0,43	0,
Tremor, grobschlägig (Tg)	0,15	0,2	0,25 0,27	0,35	0,2	0,2 0,23	0,
Blutdruck,syst./diast. (liegend)	123,5/ 79,8	123/ 80,5	123/ 79,5	121/ 79	122,3/ 79	123,8/ 81	126/ 80,
Pulsfrequenz / min. (liegend)	74,3	70,7	74,9	73,8	69,9	69,5	72,

Tab. 5: Verhalten des Körpergewichtes

Gewicht in Kg.

VP	Ausgang	Abschluß	Diff.
1 m	74,7	74,5	- 0,2
2 m	85,1	85,6	+ 0,5
3 m	66,0	67,0	+ 1,0
4 m	68,5	68,6	+ 0,1
5 m	69,0	69,1	+ 0,1
5 m	61,5	62,2	+ 0,7
7 f	54,0	54,6	+ 0,6
8 f	41,0	42,6	+ 1,6
9 m	68,5	68,3	- 0,2
10 m	67,8	68,0	+ 0,2
11 m	74,5	76,4	+ 1,9
12 f	66,8	66,4	- 0,4
13 m	74,0	75,0	+ 1,0
14 f	59,0	59,9	+ 0,9
15 f	57,5	57,5	-----
16 f	54,3	54,2	- 0,1
17 f	53,4	53,5	+ 0,1
18 f	52,5	53,7	+ 1,2
19 f	59,1	61,4	+ 2,3
20 f	50,2	52,6	+ 2,4

Mittlere Gewichtszunahme Kg 0,69
Streuung S = $\pm$ 0,19
Signifikanz p $<$ 0,002

Tab. 6: Subjektives Empfinden

Nebenwirkungen bei Amitriptylin-N-Oxid

Vp.	Akut-Versuch	1. Woche	2. Woche
1	o.B.	o.B.	o.B.
2	o.B.	o.B.	o.B.
3	Nach 2 Std. Müdigkeitsgefühl	2 Tage lang sehr müde	o.B.
4	o.B.	etwas müder als sonst	Nach Med. leichte Müdigkeit, dann etwas lustiger
5	o.B.	o.B.	o.B.
6	o.B.	o.B.	Stärkere Müdigkeit
7	3 Std. nach Versuch sehr müde	deutlich müde u. geistig langsamer	abends sehr müde
8	o.B.	besserer Nachtschlaf als sonst, morgens Katergefühl	o.B.
9	5 Std.n. Med. sehr müde, n. 6 Std. bei Fußballspiel eingeschlafen, 2 Std. tief geschlafen, dann "fix u. fertig"	2-3 Std. n.Med. sehr müde, leistungsunfähig	immer noch müde, leistungseingeschränkt
10	o.B.	mehr Hunger als üblich	ständig Hunger
11	3 Std. n.Med. ruhiger u. gedämpft, n. 4 Std. in Vorlesung eingeschlafen, den Rest des Tages verschlafen	sehr müde, morgens Gefühl nicht ausgeschlafen zu sein. Hungergefühl	immer noch ziemlich müde, Hunger
12	3 Std.nach Versuch starke Müdigkeit auf dem Nachhauseweg	Müdigkeit, Problemen gegenüber distanzierter	o.B.
13	Nach Versuch ruhiger u. müde	etwas müder als sonst	nur noch wenig müde
14	Ca. 6 Std.n.Versuch sehr müde. Nach 1/4 l Wein Versagen d. Beine, Ataxie	Gegen Abend müde u. Heißhunger (1 kg zugenommen)	allgemeine Müdigkeit hat abgenommen
15	Abends müder als sonst	in den ersten 3 Tagen vermehrt Hungergefühl. (Keine Kopfschmerzen mehr)	o.B.
16	o.B.	geringe Müdigkeit	o.B.
17	o.B.	o.B.	o.B.
18	o.B.	Müdigkeit	nicht mehr so müde

Fortsetzung Tab. 6:

Vp	Akut-Versuch	1.Woche	2. Woche
19	o.B.	Müdigkeit, 1 kg zugenommen	Müdigkeit, starkes Hungergefühl
20	2 Std. n. Med. teils müde u. "lätschert", teils euphorisch. Abends extrem müde, starken Durst, schwere Beine, ab 20^h Schlaf	tagsüber sehr müde, Durstgefühl	Müdigkeit und Durstgefühl (sehr trockenen Mund)

Nebenwirkungen bei Placebo

Vp	Placebo-Akut	Placebo 1.Woche	Placebo 2. Woche
1	Abends früher müde als üblich, 10 Std. Nachtschlaf	o.B., guter Nachtschlaf	o.B.
2	o.B.	minimaler Schwindel n.Tabl.Einnahme, sonst o.B.	30 Min. n.Tab.Einnahme leichter Schwindel
3	frischer	o.B.	o.B. seit einigen Tagen guter Laune
4	o.B.	o.B.	o.B.
5	o.B.	o.B.	leichte Konzentrationsschwierigk.
6	o.B.	o.B.	stärkere Müdigkeit
7	o.B.	abends n.d.Essen sehr müde,9-10 Std. Nachtschlaf	Tiefer Nachtschlaf, tags "belämmert" wie b. Frühjahrsmüdigkeit, häufiges Schwitzen
8	Vor Versuch müde, naher munterer	schlechterer Nachtschlaf	guter Nachtschlaf, tagsüber aggressiv
9	o.B.	o.B. Sodbrennen n.Med.E.	o.B.
10	o.B.	o.B. Nachlassen d.Hungers	o.B.
11	o.B.	in d.ersten Tagen n. Med. sehr lustig, Wurstigkeitsgefühl	o.B.
12	o.B.	o.B.	o.B.
13	o.B.	o.B.	etwas müder als üblich
14	o.B.	o.B.	o.B.

Fortsetzung Tab. 6:

Vp	Placebo-Akut	Placebo 1.Woche	Placebo 2.Woche
15	o.B. (Wiederauftreten v. Kopfschmerzen)	o.B.	o.B.
16	o.B.	müder als üblich, sehr guter Nachtschlaf	o.B.
17	o.B. Heißhunger auf Süßigkeiten	o.B.	o.B.
18	nach Versuch sehr müde bes. abends	immer sehr müde	o.B.
19	nach Med. wohlige Wärme (rote Backen), euphorisch	öfter Kopfschmerzen (wahrscheinlich wetterbedingt)	o.B.
20	Nach Versuch Müdigkeit	immer noch sehr müde	noch sehr müde, größerer Appetit

IV Diskussion

Nach KIELHOLZ gilt bisher die Erfahrung, daß diejenigen Präparate die deutlichsten antidepressiven Wirkungen besitzen, die weder stark erregend noch stark sedierend wirken (9). Bei der über 2 Wochen verabreichten Dosis von 60 mg Amitriptylin-N-Oxid pro die konnte im Vergleich zur Placebogabe kein sedativer Effekt nachgewiesen werden.
Bei der 100 mg Dosis ergab sich im Vergleich zu Placebo ein statistisch gesicherter, häufiger Übergang in leichte bis mittlere Schlafstadien. Daraus läßt sich schließen, daß der sedative Effekt von Amitriptylin-N-Oxid dosisabhängig ist.
Der Grenzbereich, in dem der tranquillisierende Effekt von Amitriptylin-N-Oxid in einen sedativen Übergeht, konnte bei der Versuchsanordnung mit nur zwei verschiedenen Dosen der Wirksubstanz nicht genau festgestellt werden. Doch ist er intraindividuell (von Tagesschwankungen der Vigilanz abhängig) und interindividuell sicher sehr variabel und damit nicht exakt zu ermitteln.
Der gefundene, sedative Effekt bei einer Dosis von 100 mg Amitriptylin-N-Oxid entspricht der klinischen Erfahrung, daß die Patienten zu Anfang der Behandlung Müdigkeit angeben. Bei langdauernder Behandlung sind Vorgänge der Gewöhnung denkbar.
Bei der Einnahme von Psychopharmaka kommt es häufig zu Gewichtszunahme. Die statistisch signifikante mittlere Gewichtszunahme von 0,69 kg während der ganzen Behandlungsdauer kann nicht sicher interpretiert werden. Die Gewichtskontrollen erfolgten nur zu Anfang und Ende der Untersuchung. Es läßt sich somit nicht feststellen, wann die Gewichtszunahme stattgefunden hat. Selbst bei genauer Kenntnis von Unterschieden der Gewichtszunahme ließe sich nicht differenzieren, ob es sich um einen echten pharmakodynamischen Effekt, eine Sekundärfolge der Einflüsse auf das limbische System oder versuchsabhängige Änderungen der Eßgewohnheiten handelt. Das subjektive Befinden während der Einnahme von Amitriptylin-N-Oxid deckt sich weitgehend mit den Befunden der Vigilanzuntersuchung durch das EEG. Allerdings wird von den Probanden oft auch während der Placeboeinnahme "Müdigkeit" angegeben.
CLAUSER und ARNOLD weisen darauf hin, daß bei der Behandlung der Schlaflosigkeit Placebo als Mittel der Suggestion kleinen Dosen

hypnogener Substanzen ebenbürtig ist (4). Es könnte auch eine Konditionierung stattgefunden haben.
Aus den Ergebnissen der neurologischen Untersuchung, der EKG-Aufzeichnung (allerdings nur erste Ableitung), der Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen können keine Einflüsse des Amitriptylin-N-Oxid auf das Nervensystem und den Kreislauf nachgewiesen werden. Hierzu wären vermutlich höhere Dosen erforderlich.

Die verringerten Werte der Vertex-Wellen nach dem Placebo-Akutversuch dürften trotz ihrer statistischen Signifikanz einen Zufallsbefund darstellen, da sie mit anderen Meßgrößenveränderungen nicht übereinstimmen.
Die durchgeführten Untersuchungen erlauben keine Aussage über den Einfluß von Amitriptylin-N-Oxid auf die REM-Perioden des Schlafes. Eine Reduktion der REM-Perioden ist zu vermuten, da auch Amitriptylin die desynchronisierten EEG-Phasen des Schlafes reduziert (2, 23).
Bezüglich des Hauptangriffpunktes von Amitriptylin-N-Oxid kann aus den Ergebnissen der Vigilanzuntersuchungen und den klinischen Erfahrungen gefolgert werden, daß er bei Dosen unter 60 mg in cerebrospinalen Nervensystemen liegt, die keine synchronisierende Wirkung auf die normale, kortikale EEG-Aktivität haben.
Somit kommt vor allem eine Dämpfung des limbischen Systems in Frage (27). Dies würde sich mit den bisherigen biochemischen Vorstellungen über die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva decken, wonach sie im Diencephalon die Wirkung von biogenen Aminen verstärken sollen, beziehungsweise postsynaptisch die Aufnahme von freien Aminen in Speicherstellen hemmen können (2, 28).

Zusammenfassung

In einem gekreuzten, doppelten Blindversuch sollte durch EEG-Untersuchungen an 20 freiwilligen, gesunden Versuchspersonen geprüft werden, ob Amitriptylin-N-Oxid sedierende Eigenschaften besitzt. Mögliche Nebenwirkungen sollten durch eine körperliche Untersuchung und Befragen der Probanden erfaßt werden.

Die EEG-Untersuchungen zeigten, daß Amitriptylin-N-Oxid dosisabhängige sedierende Eigenschaften besitzt.
Im Akutversuch (100 mg) wurden sedierende Eigenschaften mit statistischer Signifikanz (Wilcoxon-Test) nachgewiesen.
Im chronischen Versuch (60 mg) ergaben sich keine sedierende Eigenschaften. Allerdings zeigt die bisherige klinische Anwendung des Präparates in Übereinstimmung mit dem subjektiven Empfinden der Versuchspersonen, daß das Präparat in der Dosis von 60 mg tranquillisierende Eigenschaften besitzt.
In dieser Dosis macht Amitriptylin-N-Oxid keine EKG-Störungen oder neurologische Veränderungen.
Die subjektiven Empfindungen der Versuchspersonen bei der Medikamenteinnahme deckten sich weitgehend mit den EEG-Ergebnissen.

Bezüglich des Wirkungsmechanismus von Amitriptylin-N-Oxid kann nach den Ergebnissen vermutet werden, daß es in niedriger Dosis vor allem an den Strukturen des limbischen Systems angreift und in höherer Dosis auch mesencephale Bereiche miterfaßt.

Da Amitriptylin-N-Oxid nach klinischen Erfahrungsberichten besser verträglich sein soll als Amitriptylin, scheint seine weitere Anwendung zu therapeutischen Zwecken sinnvoll.

Literaturangaben

1 Aserinsky,E.: Two Types of okular Motility occuring in sleep. J. Appl. Physiol. 8,1-10 (1955).

2 Baust, W.: Ermüdung. Schlaf und Traum. Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt 1971.

3 Campbell, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1971.

4 Clauser,G., W.Arnhold: Die Anwendung pharmakodynamisch neutraler Substanzen: das sogenannte Placebo-Problem. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 13, 305 (1960).

5 Dement,W.C., and Kleitmann,N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming, EEG-Clin. Neurophysiol. 9, 673-687 (1957).

6 Fischgold,H., Dreyfus - Brisac,C.: Das Elektroenzephalogramm. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1968.

7 Haase,H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und andere psychotropen Medikamenten. F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York. 63-90 (1972).

8 Javanovic,U.J.: Schlaf und Traum. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart 1974.

9 Kielholz,P.: Klinik, Differentialdiagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder. Dokumenta Geigy, Acta psychosomatica 1959, Nr. 2.

10 Kienle,G.: Notfalltherapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1968.

11 Kugler,J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 2. Auflage 1966.

12 Kugler,J.: K-Komplexe EEG/EMG. 4, 34-36, (1973).

13 Kugler,J.: Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente in Hypnogrammen.
In: Beiträge zum Symposium "Die Quantifizierung des Elektroenzephalogramms" der Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroenzephalographie.
Jongny sur Vevey, Mai1973.

14 Kugler,J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen.
In: Medizinischer Monatsspiegel, 6, 141-145 (1973).

15 Kugler,J., Laub,M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf.
In: The nature of sleep.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1973, 31 - 35.

16 Kuhn,R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1135 (1957).

17 Kuschinsky,G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1970.

18 Leutner,V. Wandrey,D.: Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis.
Schattauer Verlag. Stuttgart 1967.

19 Loomis,A.L., Harvey,E.N., Hobart,G.A.: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep.
J. Neurophysiol. 1, 413 (1938).

20 Müller,L.R.: Über den Schlaf. Mit Beiträgen zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. Von E. Wöhlisch.
Urban & Schwarzenberg Verlag. München 1948.

21 Poeck,K.: Neurologie.
Springer Verlag 1972.

22 Pöldinger,W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie.
Hoffmann-La Roche A.G. Grenzach/Baden 1971.

23 Ritvo,E.R. et.al.: Effects of imipramine on the sleep-dream cycle: An EEG study in boys.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 22, 465 (1967).

24 Roth,B.: L'EEG dans la narcolepsie-cataplexie clin. Neurophysiol. 16, 170 (1964).

25 Scheid,W. Gibbels,E.: Therapie in der Neurologie und Psychiatrie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1969. 239 - 244.

26 Schulte,W., Tölle, R.: Psychiatrie.
Springer Verlag. Berlin. 223-233 (1971).

27 Siegenthaler,W.: Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 990 - 999 (1973).

28 Smythies,J.R.: Biologische Psychiatrie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 55 - 62 (1970).

29 Stochdorph,O.: Vegetatives Nervensystem - "vegetative Dystonie".
Münchn. med. Wschr. 115, 1082-1088 (1973).

30 Wilcoxon,F.: Individual comparisons by ranking methods.
Biometric 1, 80 - 83 (1945).

Ich danke

Herrn Professor Dr.med. J. Kugler
für die Überlassung des Themas und die Auswertung der EEG-Ableitungen

Herrn Dr.K. J. Johannes von der Abteilung für Biometrie der Firma A. Nattermann & CIE. GmbH für die statistischen Berechnungen

und besonders Frau M. Laub für ihre wertvolle Unterstützung bei vielen graphischen und technischen Fragen.

Lebenslauf:

Am 15.11.1946 wurde ich als Sohn des Oberregierungsdirektors Otto Göb und seiner Frau Antonie, geborene Schmitt, in Schweinfurt geboren.

1966 Abitur am Röntgen-Gymnasium in Würzburg.

Medizin- und Psychologiestudium in Würzburg und Wien.

1970 Vordiplomprüfung für Psychologen.

1972 Ärztliche Prüfung.

Am 30.12.1972 heiratete ich Frl. Edith Flöss.

Am 20.6.1974 kam unsere Tochter Katja-Vanessa zur Welt.

Medizinalassistentenzeit am St. Elisabeth-Krankenhaus in Bad Kissingen und am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München.

Assistententätigkeit in der Privat-Frauenklinik Dr. Roth in München.

Seit 1.9.1974 Ausbildung zum Facharzt für Anaesthesie in der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Poliklinik der Universität München.

Im Sommer 1975 wurde ich als Kriegsdienstverweigerer anerkannt.

A n h a n g

Die Vigilosomnogramme der Versuchspersonen

VP 1 Ko Ar 25 ♂

DANO 20 mg

1 EEG 21 5 74 | 2 EEG 21 5 74 | 3 EEG 28 5 74 | 4 EEG 4 6 74 | 5 EEG 4 6 74 | 6 EEG 11 6 74 | 7 EEG 18 6 74

MIN → 0 10 20

VIG A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | DANO-1 AKUTVERS | DANO | DANO | PLAC-2 AKUTVERS | PLAC | PLAC

RAB 10 0

LAB 10 0

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 2 He He 26 ♂

DANO 20 mg

1 EEG 21 5 74 | 2 EEG 21 5 74 | 3 EEG 28 5 74 | 4 EEG 4 6 74 | 5 EEG 4 6 74 | 6 EEG 11 6 74 | 7 EEG 18 6 74

MIN → 0 10 20

VIG A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | PLAC-1 AKUTVERS | PLAC | PLAC | DANO-2 AKUTVERS | DANO | DANO

RAB 10 0

LAB 10 0

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 3 Ba Wi 29 ♂

DANO 20mg

1. EEG 22.5.74 | 2. EEG 22.5.74 | 3. EEG 29.5.74 | 4. EEG 5.6.74 | 5. EEG 5.6.74 | 6. EEG 12.6.74 | 7. EEG 19.6.74

MIN → 0 10 20

VIG. A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | PLAC-1. AKUTVERS. | PLAC | PLAC | DANO-2. AKUTVERS. | DANO | DANO

RAB 10 0

LAB 10 II

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 4 Ko Ha 25 ♂

DANO 20mg

1. EEG 22.5.74 | 2. EEG 22.5.74 | 3. EEG 29.5.74 | 4. EEG 5.6.74 | 5. EEG 5.6.74 | 6. EEG 12.6.74 | 7. EEG 19.6.74

MIN → 0 10 20

VIG. A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | DANO-1. AKUTVERS. | DANO | DANO | PLAC-2. AKUTVERS. | PLAC | PLAC

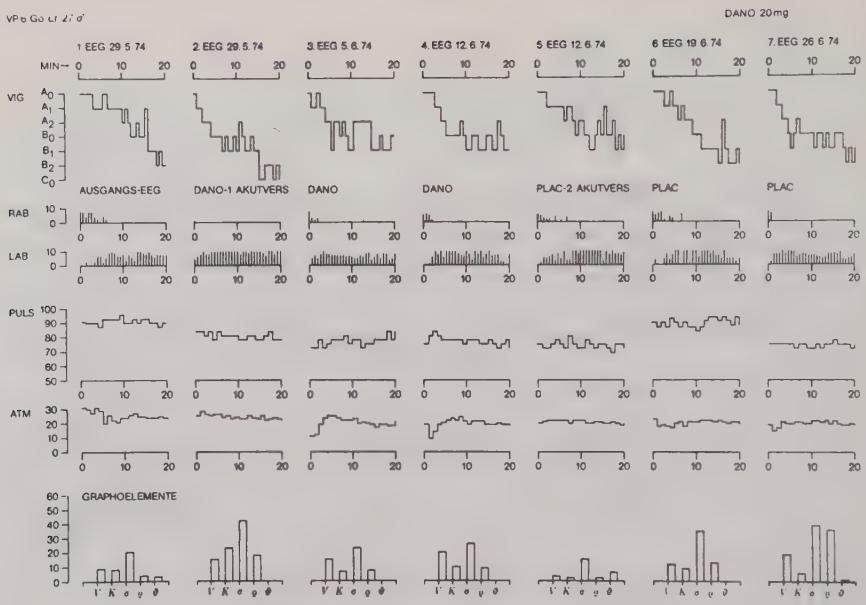
RAB 10 0

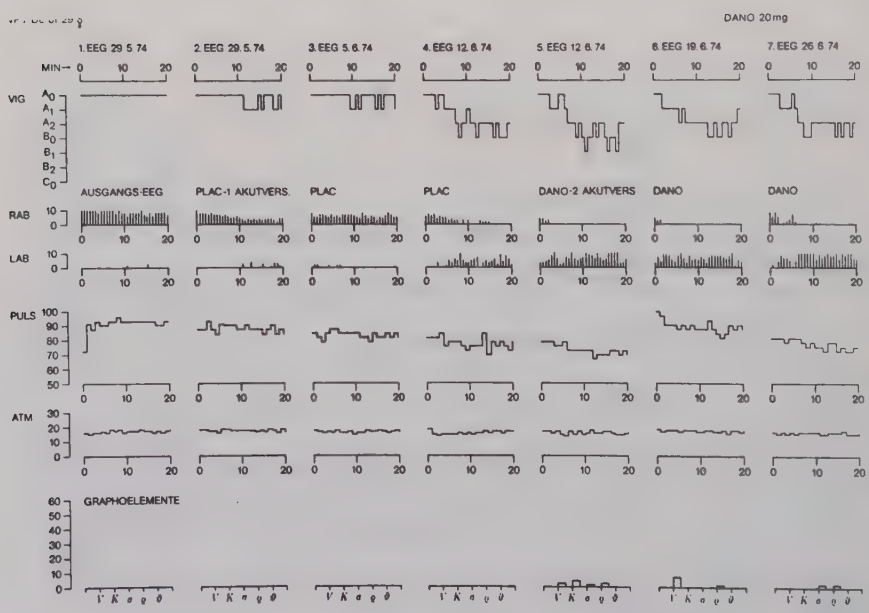
LAB 10 0

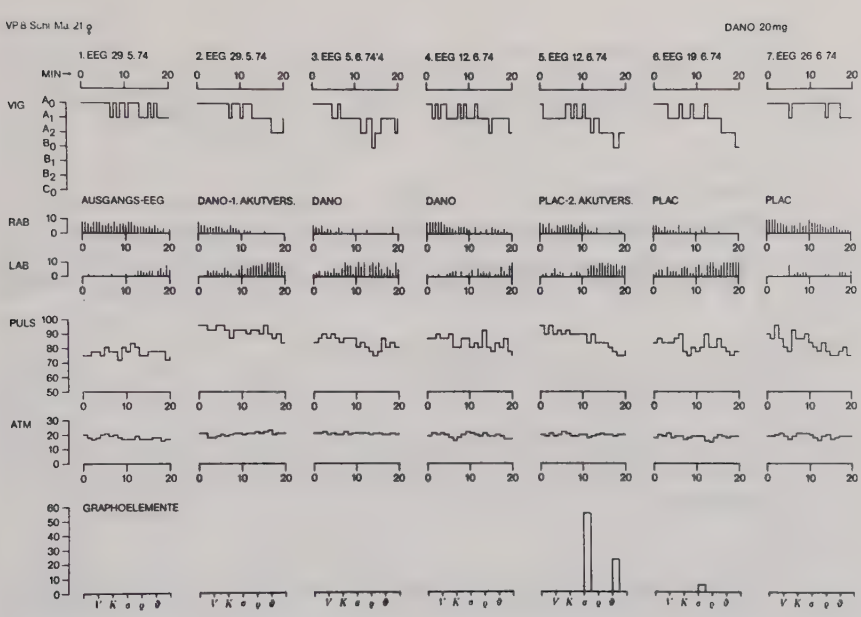
PULS 100 90 80 70 60 50

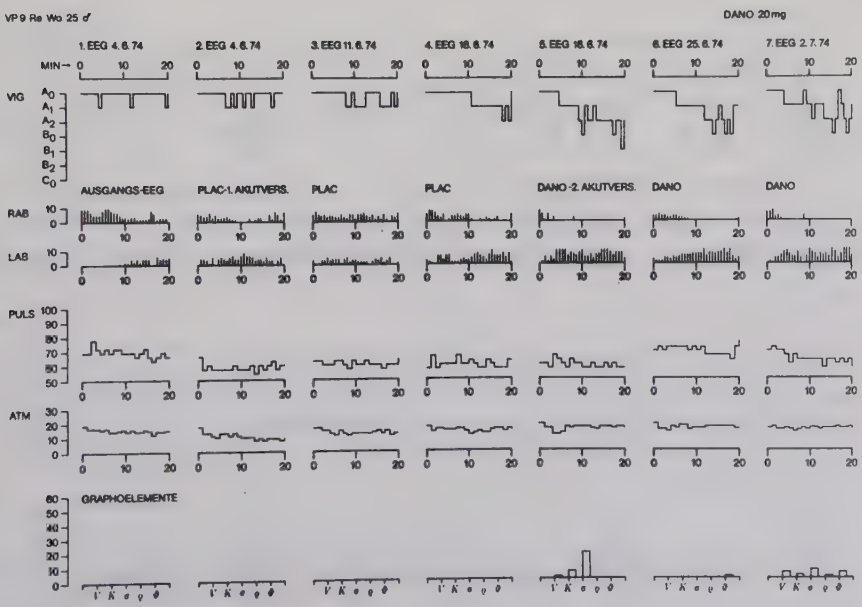
ATM 30 20 10 0

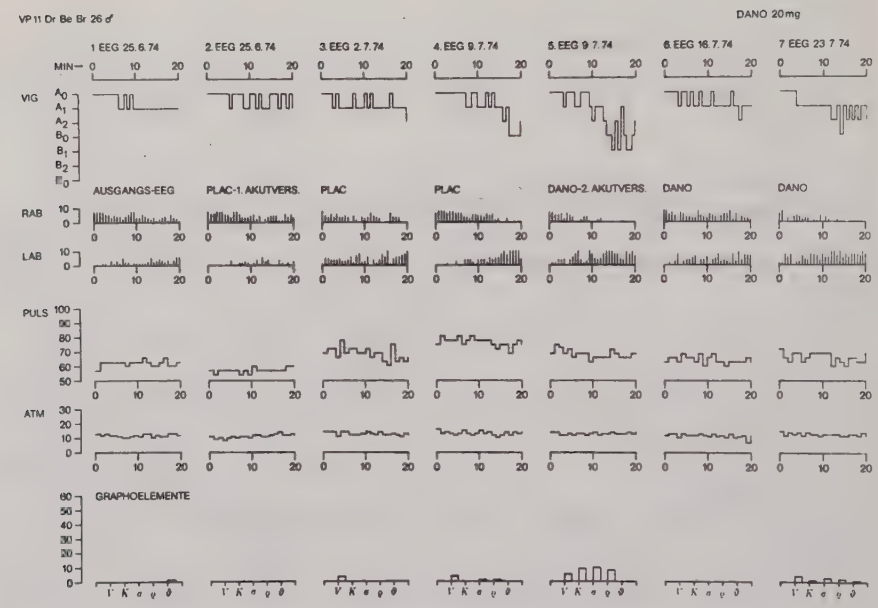
GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

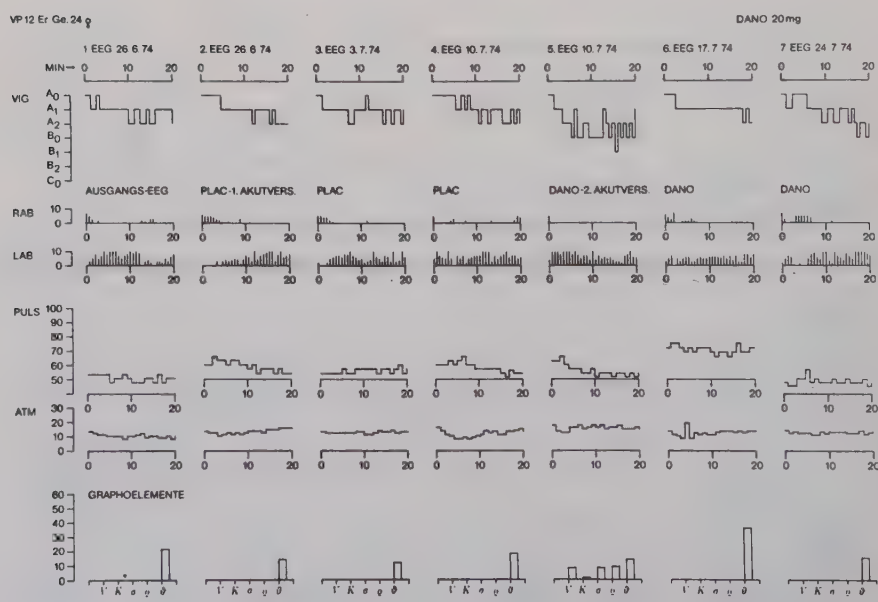

DANO 20mg
1. EEG 29.5.74
2. EEG 29.5.74
3. EEG 5.6.74
4. EEG 12.6.74
5. EEG 12.6.74
6. EEG 19.6.74
7. EEG 26.6.74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
DANO-1 AKUTVERS
DANO
DANO
PLAC-2 AKUTVERS
PLAC
PLAC
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


DANO 20mg
1. EEG 29.5.74
2. EEG 29.5.74
3. EEG 5.6.74
4. EEG 12.6.74
5. EEG 12.6.74
6. EEG 19.6.74
7. EEG 26.6.74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
PLAC-1 AKUTVERS.
PLAC
PLAC
DANO-2 AKUTVERS
DANO
DANO
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


VP 8 Schi Ma 21 ♀
DANO 20mg
1. EEG 29 5.74
2. EEG 29.5.74
3. EEG 5.6.74'4
4. EEG 12.6.74
5. EEG 12.6.74
6. EEG 19 6.74
7. EEG 26 6 74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
DANO-1. AKUTVERS.
DANO
DANO
PLAC-2. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


VP 9 Re Wo 25 ♂
DANO 20mg
1. EEG 4.6.74
2. EEG 4.6.74
3. EEG 11.6.74
4. EEG 18.6.74
5. EEG 18.6.74
6. EEG 25.6.74
7. EEG 2.7.74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
PLAC-1. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
DANO-2. AKUTVERS.
DANO
DANO
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


VP 11 Dr Be Br 26 ♂
DANO 20mg
1 EEG 25.6.74
2. EEG 25.6.74
3. EEG 2.7.74
4. EEG 9.7.74
5. EEG 9.7.74
6. EEG 16.7.74
7 EEG 23.7.74
MIN
VIG
RAB
LAB
PULS
ATM
AUSGANGS-EEG
PLAC-1. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
DANO-2. AKUTVERS.
DANO
DANO
GRAPHOELEMENTE


VP 12 Er Ge. 24 ♀
DANO 20mg
1 EEG 26.6.74
2. EEG 26.6.74
3. EEG 3.7.74
4. EEG 10.7.74
5. EEG 10.7.74
6. EEG 17.7.74
7 EEG 24.7.74
MIN
VIG
RAB
LAB
PULS
ATM
AUSGANGS-EEG
PLAC-1. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
DANO-2. AKUTVERS.
DANO
DANO
GRAPHOELEMENTE

VP 13 Schu Kl 27 ♂

DANO 20 mg

1. EEG 26.6.74 | 2. EEG 26.6.74 | 3. EEG 3.7.74 | 4. EEG 10.7.74 | 5. EEG 10.7.74 | 6. EEG 17.7.74 | 7. EEG 24.7.74

MIN→ 0 10 20

VIG: A_0, A_1, A_2, B_0, B_1, B_2, C_0

AUSGANGS-EEG | DANO-1. AKUTVERS. | DANO | DANO | PLAC-2. AKUTVERS. | PLAC | PLAC

RAB 10 0

LAB 10 0

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 14 Fr. Chr 35 ♀

DANO 20 mg

1. EEG 2.7.74 | 2. EEG 2.7.74 | 3. EEG 9.7.74 | 4. EEG 16.7.74 | 5. EEG 16.7.74 | 6. EEG 23.7.74 | 7. EEG 30.7.74

MIN→ 0 10 20

VIG: A_0, A_1, A_2, B_0, B_1, B_2, C_0

AUSGANGS-EEG | DANO-1. AKUTVERS | DANO | DANO | PLAC-2. AKUTVERS. | PLAC | PLAC

RAB 10 0

LAB 10 0

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 15 Ra Ja 25 ♀

DANO 20 mg

1 EEG 3 7 74 | 2 EEG 3.7 74 | 3. EEG 10.7 74 | 4 EEG 17.7.74 | 5 EEG 17 7 74 | 6 EEG 24 7.74 | 7 EEG 31 7 74

MIN→ 0 10 20

VIG A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | DANO-1. AKUTVERS | DANO | DANO | PLAC-2 AKUTVERS | PLAC | PLAC

RAB 10 0

LAB 10 0

PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0

VP 16 Be Ga 24 ♀

DANO 20 mg

1 EEG 3.7.74 | 2. EEG 3.7 74 | 3. EEG 10.7.74 | 4. EEG 17.7.74 | 5. EEG 17.7 74 | 6 EEG 24 7 74 | 7 EEG 31 7 74

MIN→ 0 10 20

VIG A_0 A_1 A_2 B_0 B_1 B_2 C_0

AUSGANGS-EEG | PLAC-1 AKUTVERS | PLAC | PLAC | DANO-2. AKUTVERS | DANO | DANO

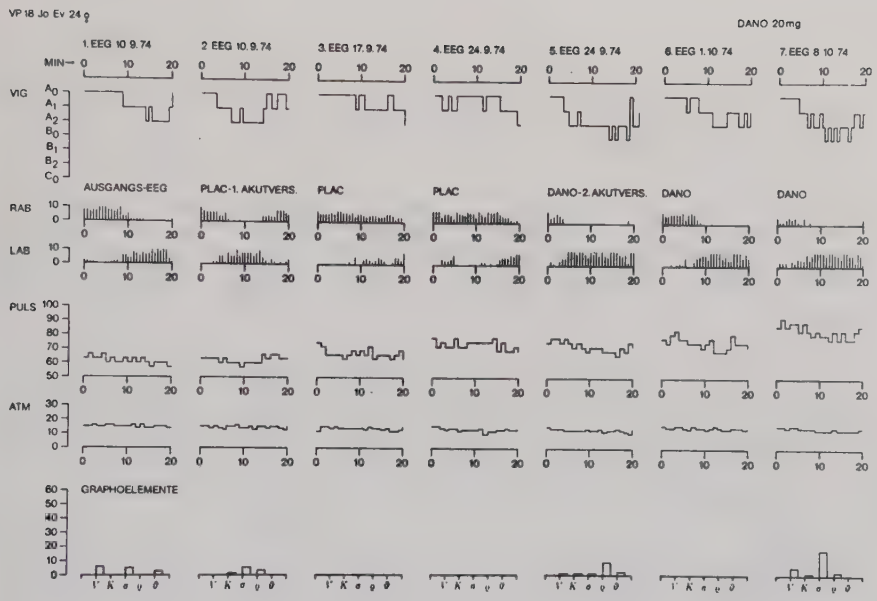
RAB 10 0

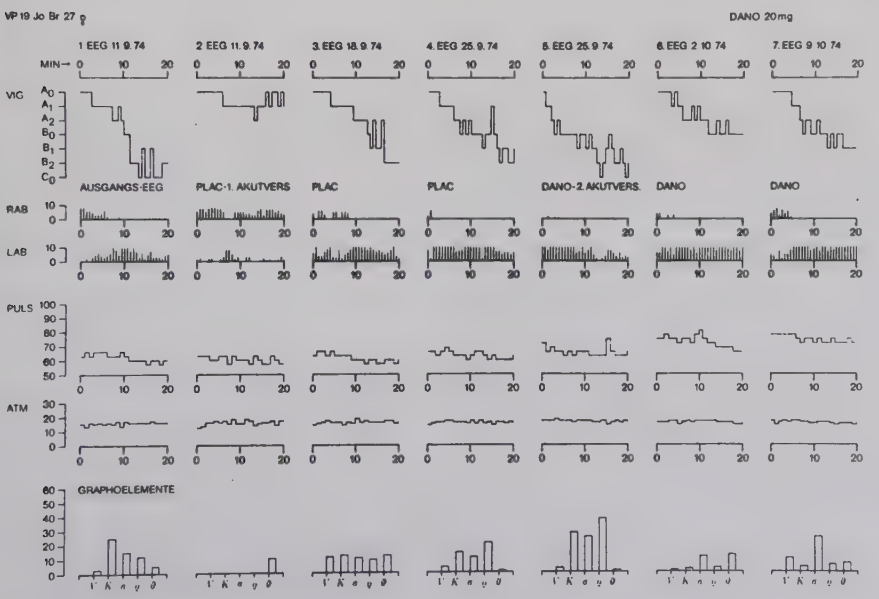
LAB 10 0

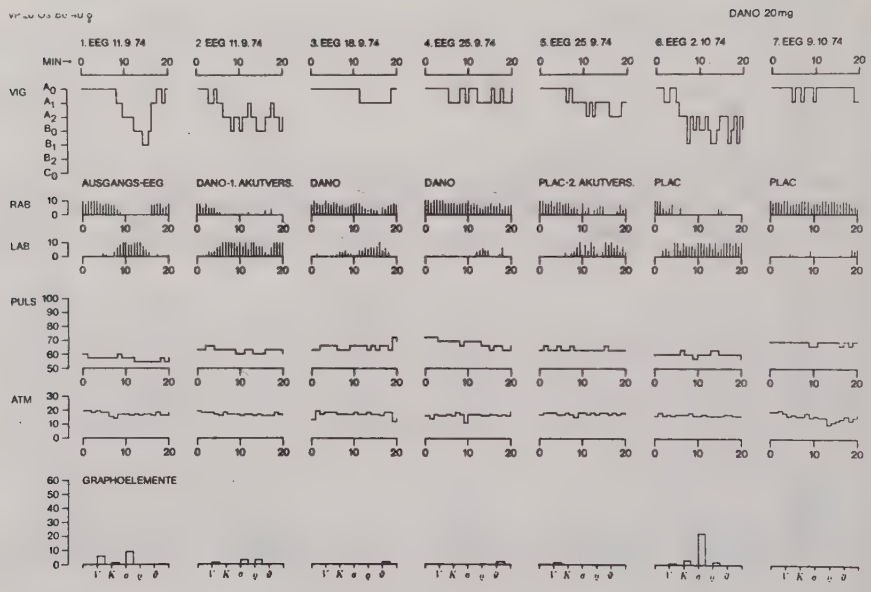
PULS 100 90 80 70 60 50

ATM 30 20 10 0

GRAPHOELEMENTE 60 50 40 30 20 10 0


VP 18 Jo Ev 24 ♀
DANO 20mg
1. EEG 10 9. 74
2 EEG 10. 9. 74
3. EEG 17. 9. 74
4. EEG 24. 9. 74
5. EEG 24 9. 74
6. EEG 1. 10 74
7. EEG 8 10 74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
PLAC-1. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
DANO-2. AKUTVERS.
DANO
DANO
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


VP 19 Jo Br 27 ♀
DANO 20mg
1 EEG 11 9. 74
2 EEG 11. 9. 74
3. EEG 18. 9. 74
4. EEG 25. 9. 74
5. EEG 25. 9 74
6. EEG 2 10 74
7. EEG 9 10 74
MIN→
VIG
AUSGANGS-EEG
PLAC-1. AKUTVERS
PLAC
PLAC
DANO-2. AKUTVERS.
DANO
DANO
RAB
LAB
PULS
ATM
GRAPHOELEMENTE


DANO 20mg
1. EEG 11.9.74
2. EEG 11.9.74
3. EEG 18.9.74
4. EEG 25.9.74
5. EEG 25.9.74
6. EEG 2.10.74
7. EEG 9.10.74
MIN→
VIG
RAB
LAB
PULS
ATM
AUSGANGS-EEG
DANO-1. AKUTVERS.
DANO
DANO
PLAC-2. AKUTVERS.
PLAC
PLAC
GRAPHOELEMENTE